

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 37 12385 A1

⑥1 Int. Cl. 4:  
C07D 233/50  
A 61 K 31/41

②1 Aktenzeichen: P 37 12 385.8  
②2 Anmeldetag: 11. 4. 87  
④3 Offenlegungstag: 27. 10. 88

Behördeneigentum

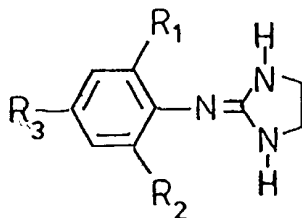
DE 37 12385 A1

⑦1 Anmelder:  
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:  
Esser, Franz, Dr.; Stähle, Helmut, Dr.; Köppe,  
Herbert, Dipl.-Chem. Dr.; Speck, Georg, Dipl.-Chem.  
Dr., 6507 Ingelheim, DE; Mierau, Joachim, Dr., 6500  
Mainz, DE; Pichler, Ludwig, Dr., Wien, AT; Lehr,  
Erich, Dr., 6531 Waldalgesheim, DE

⑤4 2-(Phenylimino)imidazolidine

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen  
der allgemeinen Formel

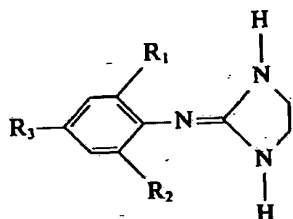


worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die in der Beschreibung abgegebene Bedeu-  
tung haben und deren Säureadditionssalze als Arzneimittel  
mit zentralnervös aktivierender, cardio- und cytoprotektiver  
Wirkung.

DE 37 12385 A1

## Patentansprüche

## 1. Verwendung von 2-(Phenylimino)-imidazolidinen der allgemeinen Formel

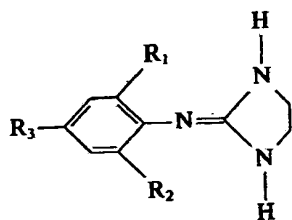


(I)

worin

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, Fluor, Chlor, Brom oder Jod und  $R_3$  eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert, bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze als Arzneimittel mit zentralnervös aktivierender, cyto- und cardioprotektiver Wirkung.

## 2. Neue 2-(Phenylimino)-imidazolidine der allgemeinen Formel



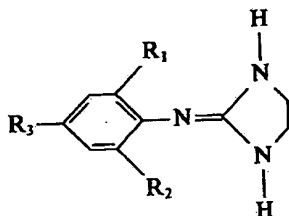
(II)

worin

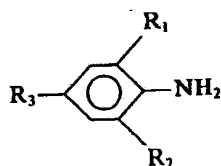
$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, Fluor, Chlor, Brom oder Jod und  $R_3$  eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Hydroxy bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze mit der Maßgabe, daß wenn  $R_1$  und/oder  $R_2$  Brom oder Chlor nicht Methyl und wenn  $R_1$  Brom und  $R_2$  Chlor bedeutet  $R_3$  nicht tert.-Butyl sein kann.

3. 2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-imidazolidin sowie seine pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

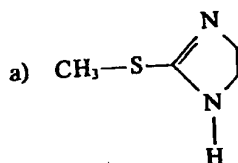
4. Analogieverfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Anilin der allgemeinen Formel



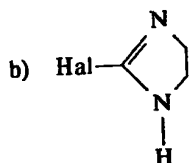
worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$ , wie zuvor definiert, sind mit einer der folgenden Verbindungen



5

oder

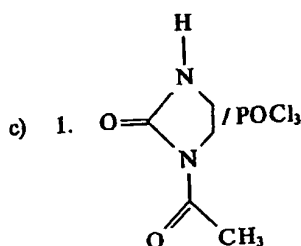
10



15

oder

20



25

30

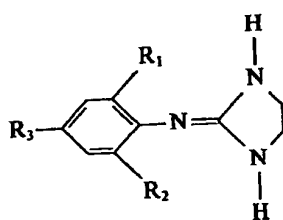
2.  $\text{CH}_3$  oder  $\text{NaOH/Ethanol}$ 

35

umsetzt und die nach den Verfahren a—c enthaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

5. Analogieverfahren zur Herstellung von 2-(Phenylimino)-imidazolidinen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2

40



45

50

worin  $R_1$  und  $R_3$  wie zuvor definiert sind und  $R_2$  Brom bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit  $R_2 = \text{Wasserstoff}$  bromiert.

6. Analogieverfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2, worin  $R_1$  und  $R_2$  Brom bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit  $R_1$  und  $R_2$  beide Wasserstoff bromiert.

55

7. Pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 2 enthalten.

8. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen nach Anspruch 2 mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, Spreng- oder Schmiermitteln oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet.

60

9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 2 zur Herstellung eines Arzneimittels.

Beschreibung

65

Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2-(Phenylimino)-imidazolidinen als Arzneimittel, neue 2-(Phenylimino)-imidazolidine und deren Herstellung.  
2-(Phenylimino)-imidazolidine, ihre Herstellung und Verwendung als Arzneimittel sind bekannt, so z. B. aus

den DE-OS 19 29 950 und 23 16 377, wobei die blutdrucksenkenden Eigenschaften dieser Verbindungsklasse im Vordergrund stehen.

Verbindungen der allgemeinen Formel:



15 worin

$R_1$  und  $R_2$  die gleich oder verschieden sein können, Fluor, Chlor, Brom oder Jod und  $R_3$  eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert, bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze

20 weisen überraschende pharmakologische Eigenschaften auf.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind  $\alpha_1$ -adrenerge Agonisten mit hoher Rezeptoraffinität und besitzen beispielsweise zentralnervös aktivierende Eigenschaften.

Die antidepressiven Eigenschaften dieser Verbindungen wurden in tierexperimentellen Untersuchungen deutlich. Weiterhin zeigen Verbindungen der allgemeinen Formel I cardio- und cytoprotektive Wirkungen.

25 Die cardioprotektive Wirkung wurde durch Hemmung der isoprenalinstimulierten Aufnahme von  $^{45}\text{Ca}^{++}$ -Ionen in die Herzmuskulatur an Ratten nachgewiesen.

Cytoprotektive Eigenschaften der genannten Verbindungen konnten weiterhin im Hypoxie-Toleranz-Test nachgewiesen werden.

30 Aufgrund pharmakologischer Befunde können Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze erfindungsgemäß beispielsweise bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen als Cardioprotektivum und Cytoprotektivum angewendet werden:

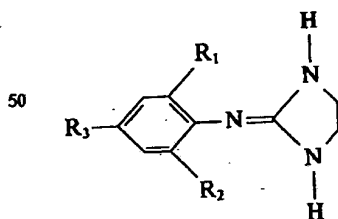
Schutz von Zellen vor dem Zugrundegehen im Streß, insbesondere durch Hypoxie,  
Verhinderung der disseminierten Nekrose im Verlauf der koronaren Herzkrankheit und der Herzinsuffizienz,  
35 ischämische Herzerkrankung,  
cerebrale Stoffwechselstörungen,  
hirnorganisches Psychosyndrom,  
Cerebralsklerose,  
cerebrale Apoplexie,

40 Zellschädigungen infolge von Drogenmißbrauch, insbesondere durch Alkoholismus.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in denen  $R_1$  Chlor und  $R_2$  Brom sind, oder Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R_1$  und  $R_2$  Halogen und  $R_3$  die Isopropylgruppe bedeuten.

Besonders bevorzugt ist 2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-imidazolidin und dessen Säureadditionssalze.

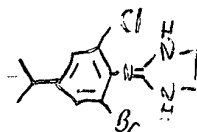
45 Die Erfindung betrifft weiterhin neue 2-(Phenylimino)-imidazolidine der allgemeinen Formel



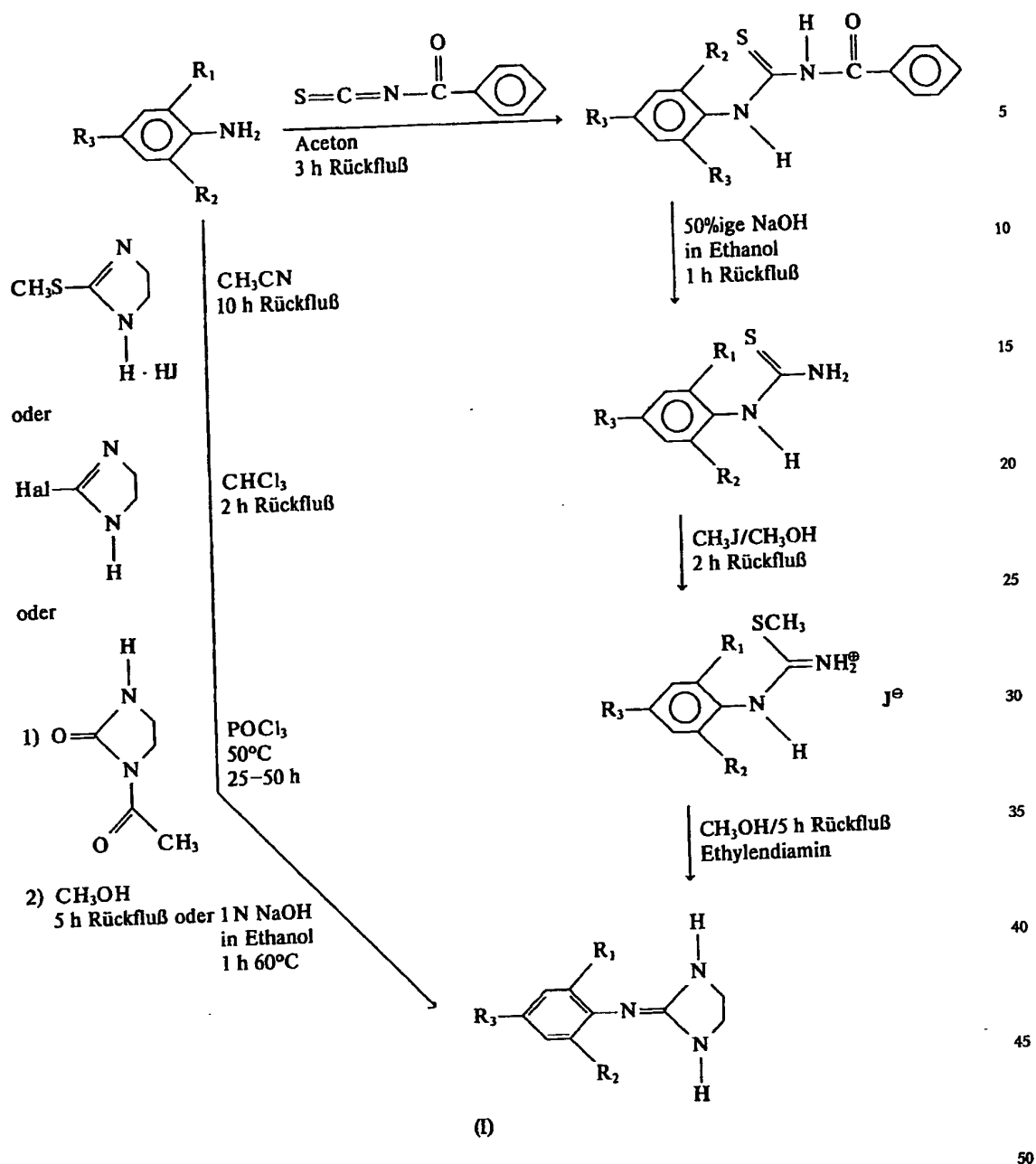
worin

60  $R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, Fluor, Chlor, Brom oder Jod und  $R_3$  eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Hydroxy, bedeuten sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze mit der Maßgabe, daß wenn  $R_1$  und/oder  $R_2$  Brom oder Chlor bedeuten  $R_3$  nicht Methyl und wenn  $R_1$  Brom und  $R_2$  Chlor bedeutet,  $R_3$  nicht tert.-Butyl sein kann.

65 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach bekannten Analogieverfahren, so z. B. wie in den DE-OS 19 29 950 offenbart, hergestellt werden. Entsprechende Verfahren sind in dem nachfolgenden Reaktionschema dargestellt.



(II)



Die Umsetzung der einzelnen Komponenten erfolgt zweckmäßigerweise in inerten organischen Lösungsmitteln — wie z. B. halogenierten Kohlenwasserstoffen, Alkoholen, Acetonitril oder Tetrahydrofuran — bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches.

Die Synthese der Ausgangsverbindungen erfolgt ebenfalls nach allgemein bekannten Analogieverfahren. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R_1$  Chlor und  $R_2$  Brom bedeuten, können durch Bromierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit  $R_2$  = Wasserstoff hergestellt werden. Die Reaktion erfolgt zweckmäßigerweise in inerten Lösungsmitteln, wie z. B. halogenierten Kohlenwasserstoffen, z. B. Chloroform, Dichlormethan etc., Essigester u. a. bei Temperaturen zwischen  $-10^\circ\text{C}$  und Raumtemperatur durch Umsetzung mit Brom. Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R_1$  und  $R_2$  Brom bedeuten, können durch Bromierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff erhalten werden. Die Reaktionsbedingungen zur Durchführung der Umsetzung sind wie zuvor angegeben.

Zur Salzbildung geeignete Säuren sind z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, 8-Chlortheophyllin und dergl.

Die Verbindungen können allein oder gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten,

Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchsücker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-hülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierungsmittel oder Dichtungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die den Wirkstoff, beziehungsweise die Wirkstoffkombination enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchsücker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol, beziehungsweise dessen Derivate, herstellen.

Zum Zweck der transdermalen Applikation können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in entsprechend geeignete Träger (Pflaster), beispielsweise aus Polyacrylaten, eingearbeitet werden. Geeignete Adjuvantien können eingesetzt werden, um die Freigaberate zu erhöhen.

Als therapeutisch wirksame Einzeldosis wird bei oralen Applikationen eine Dosis von 1 bis 50 mg vorgeschlagen.

#### Pharmakologische Versuchsergebnisse

Hypoxie-Toleranz-Test (Mod. nach Hoffmeister et al., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 32, 346—360 (1982).

Versuchstier: Maus, Anzahl der Tiere 10

Applikationsart: p. o.

Substanz: 2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-imidazolidin · HBr

	Dosis mg/kg	Überlebende % behandelte	unbehandelte
	1	70	40
	5	70	30

Radio  $^{45}\text{Ca}$ -Test (Mod. nach D. Arndts, *Arzneimittelforschung* 25, 1279—1284 (1975))  
Substanz: 2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-imidazolidin · HBr  
IC<sub>50</sub>: 0,18 mg/kg (Ratte)

#### Beispiel

##### 2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-imidazolidin-hydrobromid

- a) 16,1 g KSCN (0,167 Mol) werden in 565 ml Aceton gelöst und bei 15°C 19,25 ml Benzoylchlorid eingebracht. Zu der Mischung gibt man 28,4 g 2-Chlor-4-isopropylanilin (0,167 Mol) und erhitzt 3¼ Stunden am Rückfluß. Nach Abkühlen gießt man auf 925 ml Eiswasser, trennt den entstandenen amorphen Niederschlag ab und wäscht mit Wasser. Der so erhaltene N-(2-Chlor-4-isopropylphenyl)-N'-benzoylthioharnstoff wird mit 38 ml Wasser, 38 g KOH und 112 ml Ethanol versetzt und während 1 Stunde auf 60°C erhitzt. Dann verdünnt man mit 350 ml Wasser und destilliert das Ethanol unter vermindertem Druck ab. Der dabei abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet; man erhält somit 27 g (2-Chlor-4-isopropylphenyl)-thioharnstoff (Ausbeute 70,5%), Fp.: 144—146°C.
- b) 27 g (2-Chlor-4-isopropylphenyl)-thioharnstoff werden mit 120 ml Methanol und 11 ml Methyljodid versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene homogene Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedunstet; dabei erhält man 43,75 g N-(2-Chlor-4-isopropylphenyl)-S-methyl-isothiuroniumjodid (Ausbeute 100%).

c) 43,75 g N-(2-Chlor-4-isopropylphenyl)-S-methyl-isothiuroniumjodid, 120 ml Methanol und 11,8 ml Ethylen-  
diamin werden vereinigt und 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt.  
Die Lösung wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt, der Rückstand in verd. HCl aufgenommen  
und 2mal mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird durch Zugabe von verd. NaOH auf pH 6 eingestellt, mit  
weiteren 6 ml 5 N NaOH versetzt und 2mal mit Ether extrahiert. Mittels 5 N NaOH wird nun die wäßrige Phase  
stark alkalisch gestellt, wobei sich ein Öl abscheidet, das kristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt, mit  
Wasser gewaschen, getrocknet und aus Isopropanol umkristallisiert; somit erhält man 6,2 g 2-(2-Chlor-4-isopro-  
pylphenyl-imino)-imidazolidin (Ausbeute 22%), Fp.: 139–140° C.  
d) 2,33 g 2-(2-Chlor-4-isopropylphenylimino)-imidazolidin (9,8 mMol) werden in 10 ml wasserfreiem Chloro-  
form gelöst und bei 0–8° C 0,5 ml Brom (9,8 mMol) zuge tropft. Der Reaktionslösung werden 10 ml Essigester  
zugesezt, wobei es zur Abscheidung eines Feststoffes kommt, der mit Essigester/Ether und schließlich mit Ether  
gewaschen wird. Nach Trocknung verbleiben 3 g 2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-imidazolidin-hy-  
drobromid (Ausbeute 70%), Fp.: 231–232° C.

## Beispiel A: Tabletten

2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-	10 mg	
imidazolidin HBr	65 mg	
Milchzucker	125 mg	20
Maisstärke	40 mg	
sek. Calciumphosphat	3 mg	
lösliche Stärke	4 mg	
Magnesiumstearat	4 mg	
kolloidale Kieselsäure	250 mg	25
insgesamt		

## Herstellung

Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe vermischt, intensiv mit einer wäßrigen Lösung der löslichen  
Stärke durchgeknetet und in üblicher Weise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das Granulat wird mit dem Rest  
der Hilfsstoffe vermischt und zu Dragéekernen von 250 mg Gewicht verpreßt, die dann in üblicher Weise mit  
Hilfe von Zucker, Talkum und Gummi arabicum dragiert werden.

## Beispiel B: Ampullen

2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-	1,0 mg	
imidazolidin HBr	18,0 mg	
Natriumchlorid	2,0 ml	40
dest. Wasser ad		

## Herstellung

Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

## Beispiel C: Tropfen

2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-	0,02 g	
imidazolidin HBr	0,07 g	
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,03 g	50
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	100 ml	
entmineralisiertes Wasser ad		

## Beispiel D: Injektionslösung

2-(2-Brom-6-chlor-4-isopropylphenylimino)-	1,5 Teile	
imidazolidin HBr	0,2 Teile	
Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure	100,0 Teile	60
dest. Wasser ad		

## Herstellung

Der Wirkstoff und das Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure werden in genügend Wasser gelöst und  
mit Wasser auf das gewünschte Volumen aufgefüllt. Die Lösung wird von suspendierten Partikeln filtriert und in  
2-ml-Ampullen unter aseptischen Bedingungen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlos-  
sen. Jede Ampulle enthält 20 mg Wirkstoff.

- Leerseite -